

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

198

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(MENTION MEDECINE)

PAR

Alexandre GEFEL

né le 9 juillet 1914, à Odessa (Russie)

Les anémies des cirrhotiques

Président : M. LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1939

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(MENTION MEDECINE)

PAR

Alexandre GEFEL

né le 9 juillet 1914, à Odessa (Russie)

Les anémies des cirrhotiques

Président : M. LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générale.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.....

ROUVIÈRE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HANVIER.
 TANON
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 CHIRAY.

Clinique médicale

LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBÉ.

Hygiène et clinique de la première enfance.....
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....
 Clinique des maladies infectieuses

LEREBoullet
 NOBÉCOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.

Clinique chirurgicale



Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

CUNEO.
 GOSSET.
 GRÉGOIRE.
 LENORMANT.

Clinique d'accouchements

TERRIEN.
 CHEVASSU.

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la Tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....
 Clinique cardiologique.....
 Clinique de neuro-chirurgie.....
 Assistance médico-sociale.....

COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LÉVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT
 N...

Professeurs sans chaire.....

HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIÉ.
 VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE.....	Pathologie chirurgi- cale.
BARIETY.....	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).....	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne.....	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).....	Hydrologie.
BOULIN.....	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.....	Pathologie médicale.
COSTE.....	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY.....	Urologie.
FUNCK.....	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.....	Pathologie chirurgicale.
GAYET.....	Physiologie.
DE GENNES.....	Pathologie médicale.
GIROUD.....	Histologie.
HAGUENAU.....	Pathologie médicale.
HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngola- gie.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologi- que.
JOANNON.....	Hygiène.
LACOMME.....	Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL....	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).....	Pathologie médicale.
LAVIER.....	Parasitologie.
LELONG.....	Pathologie médicale.
LEMAIRE.....	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgi- cale.
M ^{lle} J. LEVY.....	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.....	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MÉNÉGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET.....	Pathologie médicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.....	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
DUPETIT-DUTAILLIS.....	Pathologie chi- rurgicale.
PIÉDELIEVRE....	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
RENARD.....	Ophtalmologie.
RICHET.....	Physiologie.
SÉNEQUE.....	Pathologie chirurgi- cale.
TURPIN.....	Pathologie médicale.
VIGNES.....	Obstétrique.
WILMOTH.....	Pathologie chirurgi- cale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE.....	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.....	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
HEITZ-BOYER....	Pathologie chirurgi- cale.

MM.

LARDENNOIS....	Pathologie chirurgi- cale.
LE LORIER.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.....	Parasitologie.
SCHWARTZ.....	Pathologie chirurgi- cale.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

ALAJOUANINE..	}	Clinique médicale.
AUBERTIN.....		
BRULÉ.....		
CHABROL.....		
CHIRAY.....		
DONZELOT.....		
DUVOIR.....		
LIAN.....		
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT..		
SÉZARY.....		

MM.

BASSET.....	}	Clinique chirurgicale.
BROCQ.....		
CADENAT.....		
GATELLIER.....		
MOURE.....		
QUENU.....		
VELTER.....		

MM.

ECALLE.....	}	Clinique obstétricale.
METZGER.....		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLE.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

*Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris*

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Hommage respectueux.

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HÔPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

La question des anémies au cours des cirrhoses n'est pas récente. La première observation publiée fut celle de Gram en 1883, depuis Hayem en signala en 1889, Bleichroeder publia en 1904 un mémoire dans lequel il tenta de rattacher la cirrhose hépatique aux maladies du sang. Dans la même année, un auteur français, Perrin, publia une communication à ce sujet. Il est intéressant de rappeler maintenant ses conclusions : « Il existe chez certains cirrhotiques, sinon chez tous, une anémie plus ou moins prononcée qui n'est liée à aucune complication et peut être légitimement considérée comme résultat du fonctionnement défectueux du foie (quel que soit le mécanisme intime non encore élucidé du processus) ; elle est donc en réalité un symptôme d'insuffisance hépatique et doit être décrite comme telle. Cette anémie est justiciable d'opothérapie hépatique puisqu'elle s'améliore comme les autres symptômes de la cirrhose sous l'influence de ce traitement, influence qui confirme d'ailleurs l'interprétation ci-dessus ».

Cette citation démontre que l'auteur a compris le rôle du foie dans l'hématopoïèse et a proposé déjà à cette époque, c'est-à-dire plus de vingt ans avant les travaux de Whipple (!),

le traitement par l'opothérapie hépatique. Babonneix et Tixier publièrent un cas de cirrhose avec anémie en 1913. On trouve encore quelques observations éparses dans la littérature mondiale.

Depuis les mémorables travaux de Whipple et de son école, qui ont marqué un tournant décisif dans l'histoire de l'anémie pernicieuse et ont mis en vedette le rôle du foie dans son traitement, cette question a connu un regain d'actualité.

Les travaux expérimentaux de Richter, Ivy et Kim ont démontré que le foie jouait un rôle de réservoir pour le principe antipernicieux et que celui-ci était absent dans le foie des malades atteints de l'anémie pernicieuse.

Les travaux de Castle et de son école ont appelé l'attention sur le rôle de l'estomac dans la genèse de ce facteur. Cette école a admis l'existence d'un « facteur intrinsèque » sécrété par l'estomac et d'un « facteur extrinsèque » provenant de l'alimentation — et c'est l'interaction de ces deux facteurs qui aboutit à la formation du « principe effectif » emmagasiné dans le foie. Ces conclusions ont été discutées par certains auteurs et en particulier par Morris et Schiff qui ont nié l'existence d'un facteur extrinsèque spécifique.

La question n'est d'ailleurs pas encore tranchée ; quoi qu'il en soit, tous ces travaux ont souligné l'importance du foie dans la physiopathologie de l'hématopoïèse.

Il était donc tout naturel d'étudier soigneusement les répercussions sanguines des altérations hépatiques.

Un grand nombre de travaux a été consacré à cette étude aussi bien en France qu'à l'étranger.

Mais malgré ce grand nombre de travaux et malgré le

perfectionnement des techniques hématologiques mises en œuvre la question n'est pas encore complètement élucidée. On n'est pas tombé d'accord sur la fréquence des anémies ni sur la classification des types nosologiques, mais c'est surtout la question de la pathogénie qui a donné lieu à des discussions qui ne sont pas encore closes.

Pourtant ces travaux ont réussi à dégager un certain nombre de points très importants concernant ce syndrome. Les résultats de ces recherches vont être brièvement exposés dans ce petit travail.

ETUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

Quelle est la fréquence des anémies au cours des cirrhoses ? Il est assez difficile de répondre à cette question, car les opinions des auteurs divergent sur ce point. Pour les uns, l'anémie est constante à la période d'état des cirrhoses (Schulten et Malamos, Massina, Walthers et Rosenberg, etc.), pour les autres elle est plus ou moins fréquente (84 % pour Wintrobe et Schumacher, 60 % pour Felinger et Klima, 18 % seulement pour Van Duyn, Eppinger donne les chiffres suivants : 51 % — anémies, 43 % — sang normal, 6 % — polyglobulies). Sans vouloir fixer un chiffre exact on peut dire, qu'à condition d'éliminer les cirrhoses débutantes, l'anémie est un signe assez fréquent et est d'autant plus apparente que la maladie est plus ancienne. Il ne semble pas que la nature de la cirrhose ait une influence sur ce phénomène. en effet on rencontre l'anémie indifféremment dans les cirrhoses atrophiques, hypertrophiques et dans les cirrhoses de Hanot (Milian, Lereboullet). Cette anémie est en général légère ou moyenne, le chiffre des globules rouges oscillant en général entre 2-3,5 millions, il existe des cas plus graves dans lesquels le chiffre des globules rouges tombe jusqu'à un million, mais ces cas sont relativement rares.

Quels sont les types hématologiques auxquels appartient cette anémie ? Voilà une question qui a été longuement étudiée dans divers travaux consacrés à ce problème.

Wintrobe a proposé la classification suivante : 1° anémies macrocytiques ; 2° anémies normocytiques ; 3° anémies microcytiques simples ; 4° anémies microcytiques hypochromes.

Benhamou a proposé une classification qui se rapproche de celle de Wintrobe et qui est, elle aussi, basée sur la mesure de diamètre globulaire et du taux de l'hémoglobine. Il distingue : des anémies isochromes ou de valeur globulaire variable, des anémies hyperchromes et macrocytiques et des anémies hypochromes et microcytiques.

Parmi ces types, c'est l'anémie macrocytique et hyperchrome qui a le plus retenu l'attention des auteurs par sa ressemblance avec l'anémie pernicieuse.

Quels sont en effet les caractéristiques de ces différents types et quelle est leur fréquence respective ?

1° L'anémie macrocytique et hyperchrome se caractérise par sa valeur globulaire élevée ($vg > 1$) et par l'augmentation du diamètre et du volume globulaire. Ce sont là deux caractères qui se retrouvent dans l'anémie pernicieuse commune connue sous le nom d'anémie de Biermer, ce qui a incité plusieurs auteurs à donner à ce type le nom d'« anémie pernicioïde », car si les deux types se ressemblent par certains côtés on ne saurait les identifier. Le signe essentiel de l'anémie pernicieuse : la mégaloblastose fait défaut dans ce type ; ce fait est confirmé par tous les auteurs. On sait que le mégaloblaste est un élément embryonnaire qui n'existe pas dans le sang normal et dont la réapparition est considérée

par nombre d'auteurs comme un stigmate spécifique de l'anémie pernicieuse.

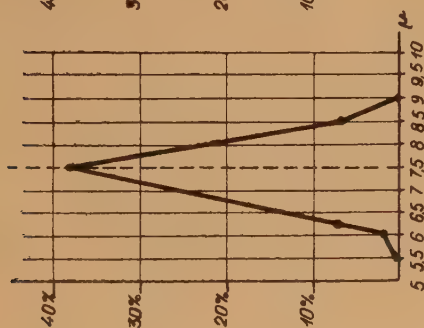
Naegeli divise les globules rouges augmentés de volume en *a*) macrocytes qui dériveraient des macroblastes et qui se caractériseraient par leur taille de 8-12 μ , par leur polychromatophilie, par l'existence des granulations supravitales, et qui seraient des globules jeunes, et en *b*) mégaloctes dont la taille serait de 12-15 μ , cellules adultes riches en hémoglobine dérivant les mégaloctes et qui ne prennent pas les colorants vitaux, et qui seraient l'apanage exclusif de l'anémie pernicieuse. Cette théorie n'est pas admise par tous les auteurs, mais tous sont d'accord pour déclarer qu'on ne trouve pas ces éléments dans l'anémie des cirrhotiques.

En dehors de ce caractère essentiel, d'autres signes, de moindre importance, différencient ces deux maladies. Dans les pays anglo-saxons, on emploie depuis quelques années, pour l'étude morphologique des anémies, la courbe de Price-Jones. Cette courbe s'établit en marquant en abscisses le diamètre en μ et en ordonnées le pourcentage d'éléments de ce diamètre. Voici à titre d'exemple (voir p. 13) trois courbes de Price-Jones d'après Schulten. Ces courbes montrent que tandis qu'on voit dans la cirrhose du foie une « déviation à droite », on voit dans l'anémie pernicieuse une déviation à droite et à gauche, un élargissement de la base de la courbe qui montre que l'anisocytose est beaucoup plus accentuée dans cette forme. L'étude de la moelle osseuse qui sera faite ultérieurement montre aussi la différence avec l'anémie pernicieuse.

Il faut ajouter que certains signes cliniques, fréquents dans l'anémie de Biermer, ne se trouvent pas dans cette forme

Courbe de Price - Jones

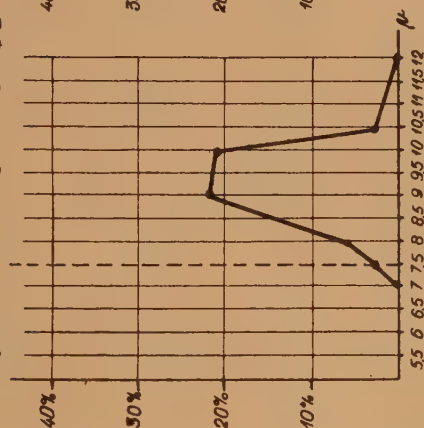
(d'après Schulten)



Normal

diamètre moyen 7,5 μ

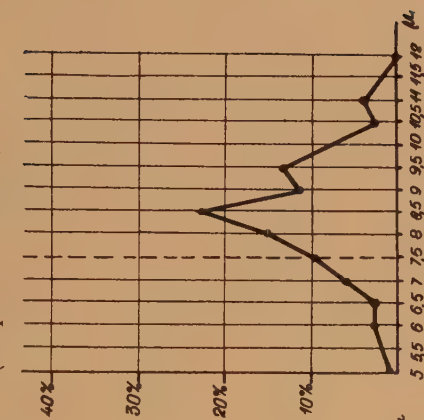
Anisocytose 6-8,8 μ = 2,8 μ



Cirrhose du foie

diamètre moyen 9,7 μ

Anisocytose 7,5 - 11,5 = 4 μ



Anémie perniciieuse

diamètre moyen 8,7 μ

Anisocytose 5,5 - 11,5 = 6 μ

anémique). Il faut néanmoins remarquer que tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point. Wintrobe et Schumacher rapportent un cas avec un syndrome neuroanémique et Wright trouva dans 7 % de cas une langue rouge et atrophée.

Il faut ajouter encore le critère thérapeutique : tandis que l'anémie de Biermer est si favorablement influencée par le traitement de Whipple, l'anémie macrocytique des cirrhotiques ne répond à ce traitement que d'une manière inconsistante, on insistera encore sur ce fait dans le chapitre consacré au traitement.

Donc « anémie pernicioïde » (Wright), anémie qui est « sur le chemin de l'anémie pernicieuse mais non pas anémie pernicieuse » (Loeper et Vignalou).

La fréquence de ce type est variable suivant les auteurs. Wintrobe le trouve dans 32 %, Walthers et Rosenberg dans 89,7 %, Benhamou dans 32 %, Felingier et Klima dans 37,5 %, etc. On voit que les variations sont assez importantes, ce fait tient probablement à ce que les différents auteurs ont vu leurs malades à des stades variables de l'évolution de la maladie et dans des conditions différentes. On verra dans le chapitre pathogénie que l'anémie peut apparaître à l'occasion des hémorragies, d'une infection intercurrente, des ponctions répétées, ou sans aucune cause apparente aura que l'insuffisance hépatique, et il est probable que ces différentes causes influencent l'aspect de l'anémie. D'après Wintrobe, par exemple, les anémies consécutives aux hémorragies seraient du type microcytique hyperchrome. Il faut tenir compte d'un autre fait sur lequel MM. Loeper et Vignalou ont appelé l'attention : c'est la modification possible du type

hématologique au cours de l'évolution d'un même malade. Ils citent notamment une observation de Fiessinger d'un malade atteint de cirrhose de Laënnec et chez qui les différents examens faits à trois semaines d'intervalle ont montré une anémie d'abord légèrement hyperchrome, puis légèrement hypochrome et, à la fin, isochrome. Van Duyn rapporte l'observation d'un malade atteint de cirrhose biliaire hypertrophique qui a présenté une anémie d'abord microcytique et ensuite macrocytique. En considérant ces faits on comprend aisément les variations qu'on trouve dans les statistiques des différents auteurs et l'impossibilité de fixer exactement la fréquence de ce type.

Mais quoi qu'il en soit, il reste établi que cette anémie hyperchrome et macrocytique, anémie pernicioïde, existe au cours des cirrhoses, qu'elle est même fréquente, qu'elle survient assez souvent en dehors de toute cause adjuvante (hémorragies, etc.) à tel point que Van Duyn en fait un signe de lésion hépatique dans le diagnostic différentiel des ascites, par exemple.

Cette opinion de Van Duyn est peut-être un peu exagérée. On sait en effet actuellement que d'autres anémies, telle l'anémie botriocéphalique ou l'anémie pernicioïde de la grossesse se manifestent par des signes analogues à ceux de l'anémie de Biermer, mais si elle n'est pas un signe pathognomonique de lésion hépatique elle n'en existe pas moins et on verra dans le chapitre consacré à la pathogénie les différentes idées qui ont été émises à ce sujet.

2° Les anémies isocytiques se caractérisent par la correspondance entre le taux des globules rouges et celui de l'hémoglobine, le diamètre et le volume globulaires sont nor-

maux, la valeur globulaire oscille autour de 1, elles sont assez fréquentes, dans la statistique de Wintrobe on les trouve dans 30 % des cas.

3° Un mot seulement sur les anémies microcytiques simples. On trouve ce type seulement dans la classification de Wintrobe et avec un taux très faible de 2,3 %, les autres auteurs ne les mentionnent pas du tout et on est en droit de se demander si elles existent vraiment.

4° Il n'en est pas de même des anémies microcytiques et hypochromes. Beaucoup plus rares que les macrocytiques ou les isocytiqes, leur existence semble prouvée. Wintrobe les trouve dans 12,1 %, la statistique de Benhamou fournit un chiffre presque identique 11,7 %, dans le travail de Rosenberg et Walthers sur 48 cas de cirrhoses on ne trouve qu'un cas d'anémie microcytique et hypochrome. Cette anémie se caractérise par la diminution du diamètre et du volume globulaire, par sa valeur globulaire qui est inférieure à 1, la petitesse des éléments apparaît aussi bien sur les lames de sang que sur les frottis de moëlle sternale.

Cette anémie surviendrait, d'après Wintrobe, chez des malades ayant saigné abondamment, cette conception n'est pas confirmée par les divers auteurs.

Voilà donc exposée la classification courante de ces anémies. A condition d'éliminer les anémies microcytiques simples, dont l'existence est discutable et dont la valeur pratique est négligeable, nous avons à considérer trois types hématologiques : les anémies pernicioïdes-macrocytiques et hyperchromes, les anémies isocytiqes à valeur globulaire variable et les anémies franchement hypochromes et microcytiques.

Mais il ne faudrait pas se méprendre sur le sens de cette classification, il ne faudrait pas la concevoir comme un cadre rigide et immuable.

Cette classification, comme tant d'autres, si elle est commode, si elle permet de guider les recherches, n'en est pas moins artificielle.

Il n'y a pas des types nettement opposés, la maladie évolue, change d'aspect, se modifie sous des influences diverses. Le Professeur Loeper a insisté sur ce point et on trouve dans la littérature plusieurs observations qui prouvent le bien fondé de cette conception.

Il semble pourtant que l'anémie macrocytique serait la plus caractéristique de l'insuffisance hépatique des cirrhoses, car plusieurs auteurs ont rapporté des observations des anémies isochromes ou hypochromes devenant hyperchromes au fur et à mesure de l'accentuation et de l'aggravation de la maladie (Van Duyn, Goldhamer, Walters et Rosenberg, etc.).

Pour compléter cette description et avant d'aborder l'étude des organes hématopoïétiques, quelques mots seulement sur deux autres éléments figurés du sang : les leucocytes et les thrombocytes, quoi qu'ils ne fassent pas l'objet de ce travail.

Leucocytes. — D'après Massina, il y aurait tendance à la leucopénie (4.000-6.000) et à la neutropénie surtout absolue, parfois à la monocytose.

King, sur 100 cas de cirrhoses de Laënnec, trouve un nombre de leucocytes normal dans $\frac{1}{3}$ de cas ; une leucopénie dans $\frac{1}{3}$ et une leucocytose très modérée dans le dernier $\frac{1}{3}$. Milian, dans les cirrhoses hypertrophiques biliaires, trouve une moyenne de 10.000 globules blancs et une poly-

nucléose. Saragea et M^{me} Seicarescò, dans une statistique portant sur 33 malades, trouvent dans 15 cas (soit 45 %) une leucopénie, dans 9 cas (27 %) un chiffre normal et dans 7 cas (21 %) une leucocytose ; dans 24 cas il y avait polynucléose, dans 3 cas mononucléose. En outre, Massina signale l'existence de granulations épaisses dans les monocytes qui s'y trouveraient dans plus de 75 %, ces granulations ne sont pas caractéristiques des cirrhoses car elles se trouvent dans d'autres maladies, mais elles seraient, d'après Massina, plus fréquentes dans les cirrhoses.

Thrombocytes. — On ne trouve pas dans la littérature des chiffres exacts, mais il semble qu'il y ait en général thrombopénie.

La résistance globulaire est en général normale, parfois légèrement augmenté (Eppinger). T. S.* un peu augmenté, en général 5-6 minutes ; T. C.** — en général normal. La sédimentation globulaire serait accélérée (Massina).

* T. S. — Temps de saignement.

** T. C. — Temps de coagulation.

ÉTUDE DE LA MOELLE OSSEUSE ET DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

La première étude de la moelle osseuse *in vivo* a été faite par Pianèse en 1903. Mais cette exploration n'est entrée dans le domaine de la clinique courante que depuis quelques années, depuis que Arinkin a substitué, en 1929, la ponction à la trépanation. A partir de ce moment, un grand nombre d'études a été consacré à cette question et on a exploré le myélogramme dans différentes affections et surtout dans les maladies du sang. Mais, malgré cela, on n'est pas encore arrivé à fixer un type de myélogramme normal et différents auteurs donnent des formules qui ne se ressemblent pas. Il y a surtout la question de la terminologie qui n'est pas unique, le même élément est baptisé par différentes écoles des noms différents, ce qui ne facilite pas du tout cette étude.

Avant d'exposer le myélogramme des cirrhoses, il faut définir quel est l'aspect du myélogramme normal.

La moelle rouge est la seule ayant une activité hématopoïétique, chez l'embryon elle occupe toute la cavité osseuse, chez l'adulte cette moelle ne persiste qu'au tiers supérieur du fémur, de l'humérus, dans les côtes, les vertèbres et les os plats (P.-E. Weil), le reste a une teinte saumon (Aubertin).

Voici quelques myélogramme normaux de l'adulte d'après différents auteurs :

	Debré, Lamy, Sée	Arinkin	Mallarmé
Polynucl. neutro.....	38-40	41-55	32,5
— éos.....	2	0,6-4	2
— baso.....	0,2	0-0,7	0,04
Métamyélo neutro.....	6-7	1,4-3,4	12
— éos.....	—	0,3-1	0,5
Myélo neutro.....	12-14	4,5-8,6	17,5
— éos.....	2	0,3-1	2,5
Promyélocytes.....	0,5	1-2,8	1,5
Myéloblastes ..	0,5-2	1-2,3	Leucoblastes 2,5
Lymphocytes.....	8-10	7,3-16,5	{ 9,5
My. Monocytes.....	8-10	—	
Monocytes.....	1,5-2	C. r. e. 2,1—9,3	2,5
Proérythroblastes.....	10-20	0,8-2,9	6
Erythroblastes.....		5,7-16	10
Plasmocytes.....	0,5	—	0,9
Mégacaryocytes.....	Très rares	—	0,06

Le rapport $\frac{\text{granulocytaire}}{\text{érythroblastique}} = 4,4$ (entre 3,5-5) d'après Mallarmé

Ayant exposé l'aspect normal de la moelle osseuse, abordons l'aspect de la moelle de l'anémie cirrhotique.

On a fait des études *in vivo* par ponction et des études *post mortem* par autopsie.

Rossier, dans sa thèse consacrée à cette question et inspirée par Askenazy, donne les résultats suivants : dans 18 sur

*) C. r. e. — Cellules réticulo-endothéliales.

20 moelles fémorales examinées *post mortem* (soit dans 90 %), il a trouvé des modifications macroscopiques. Moelle rouge-vineuse hyperplasiée dans 50 % l'ématopoïèse était faible, dans 33 % moyenne et dans 17 % hématopoïèse forte.

La leucopoïèse était elle aussi active, tandis que la thrombopoïèse était diminuée. En conclusion, la moelle des sujets examinés présentait une réaction dissociée : augmentation de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse avec diminution de la thrombopoïèse.

L'absence des mégalo blastes dans tous les cas permet de différencier cette réaction de celle de la moelle des anémies pernicieuses qui, par ailleurs, s'en rapproche.

Fiessinger, Dupuy et Laur, dans leur travail consacré à l'étude du myélogramme au cours des cirrhoses, confirment ces conclusions. Ils trouvent une hyperactivité de la moelle, surtout de la série rouge, et cette hyperactivité témoignerait d'après eux « d'un blocage des cellules jeunes dans une moelle qui a recouvré ses fonctions érythroblastiques et myéloblastiques ». Mais cette réaction médullaire quoique assez vive « reste au dessous de sa tâche compensatrice », c'est pourquoi l'anémie est souvent hypoplastique.

Benhamou et Nouchi concluent eux aussi que la moelle est hyperplasiée, qu'il y a inversion du rapport granulocythroblastique mais ils individualisent deux types de myélogrammes suivant que l'hémogramme montre une anémie macrocytique ou microcytique. Dans le premier cas, cette macrocytose se retrouve sur les frottis de la moelle sternale tandis que dans le second la microcytose du frotti sternal concorde avec celle de l'hémogramme.

Loeper et Vignalou discutent la réalité de cette distinc-

tion en moelle macromytique et microcytique mais admettent aussi l'existence d'une réaction erythroblastique et myéloblastique de la moelle.

Du Bois rapporte trois observations d'anémie hyperchrome grave au cours des cirrhoses. L'autopsie faite par Askanazy a montré l'existence de moelle rouge dans le tiers inférieur du fémur dans un cas, l'existence d'une anémie aplastique dans un autre cas, et a conclu à une anémie secondaire sans signes d'anémie pernicieuse dans le troisième cas. Dans aucun de ces cas on n'a trouvé des megaloblastes.

On peut conclure en disant que la moelle osseuse montre une réaction érythroblastique et myéloblastique.

Voici, à titre d'exemple, quelques myélogrammes :

	Looper et Vignalou	Flessinger et coll.	Benhamou et coll.	An. H Biermer d'ap. Benhamou
Poly neutro.....	28	21	29,4	19,8
— éos.....	3	4	1	—
— baso.....	0	0	0	0
Métamyélo neutro....	22	13	8,6	8
Myélo neutro.....	12	27	16,6	—
— éos.....		8	0,4	18
— baso.....		0	0	—
Promyélo.....	10	5	2,4	0,8
Myéloblastes (Leuco- blastes).....		7	0	0,4
Normoblastes acidoph.	14	34	24	23,6
Normoblastes orthochro- matoph.....		2	macrobl. 7.6	macrobl. 0.8
Lymphocytes.....	4	4	4,2	0,8
Monocytes.....	2	8	3,6	2,4
Megaloblastes.....	—	—	—	23,2
Plasmocytes.....	—	—	1,6	0,6

L'étude des organes hématopoïétiques autres que la moelle osseuse est beaucoup moins courante et faite presque toujours à l'autopsie. (On fait parfois des ponctions de la rate *in vivo* mais assez rarement.)

Wintrobe a trouvé de nombreux foyers d'hématopoïèse dans la rate contenant de normoblastes et de macroblastos. Ces foyers seraient, d'après lui, très fréquents dans les cas d'anémie macrocytique, mais rares dans les autres formes.

Askanazy dans un cas de Du Bois rapporté plus haut trouve lui aussi des foyers hématopoïétiques dans la rate, dans un autre cas il constate de l'hémossidérose des organes abdominaux, la même constatation a été faite par Felsing et Klima. Il n'y a pas lieu d'insister ici sur les lésions hépatiques qu'on trouve à l'autopsie, ce sont des lésions banales de cirrhose dont l'étude est hors du cadre de ce travail. Remarquons toutefois que d'après Wintrobe les cas s'accompagnant d'une anémie macrocytique montrent une cirrhose plus avancée que les autres.

Après avoir étudié les caractères morphologiques de ces anémies et l'aspect des organes hématopoïétiques il faut les classer du point de vue physiopathologique.

L'organisme de l'anémique lutte pour régénérer ses hématies et rétablir son équilibre sanguin. Et, de ce point de vue, on peut classer toutes les anémies en trois groupes : anémies plastiques, anémies aplastiques et les intermédiaires ou anémies hypoplastiques.

Quels sont les signes d'une anémie plastique ? Une anémie plastique étant par définition une anémie dans laquelle le système hémopoïétique fait un effort de régénération, cet effort va se traduire d'une part par un aspect spécial de la

moelle osseuse, sur lequel nous avons insisté plus haut, et d'autre part par l'apparition dans le sang circulant des éléments jeunes auxquels « l'accélération de l'hématopoïèse ne laisse plus le temps d'achever leur maturation dans les nids générateurs » (P.-E. Weil)

Ces formes jeunes sont les éléments polychromatophiles, les hématies à granulations basophiles, les hématies avec restes nucléaires (corps de Howel-Jolly), les hématies nucléées et les éléments sur lesquels on a beaucoup insisté ces dernières années, les hématies granulo-filamenteuses ou réticulocytes. Ce sont des hématies jeunes se colorant par les colorants vitaux et qui se trouvent dans le sang circulant de l'adulte dans la proportion de 0,5 %. Ces éléments manquent totalement dans les anémies aplastiques et augmentent dans les anémies en voie de réparation. On en a fait un test permettant de juger de l'efficacité d'un traitement, et on sait que dans les anémies pernicieuses traitées par la méthode de Whipple il y a apparition vers le 10-15 jour du traitement de ce qu'on a appelé la « crise réticulocytaire », c'est-à-dire augmentation du nombre des réticulocytes qui peuvent atteindre le taux de 10-15 %, cette crise prouvant que la maladie évolue favorablement.

Il est donc intéressant de savoir quel est le taux des réticulocytes chez les cirrhotiques. Rosenberg et Walters trouvent sur 62 cas, 39 avec une réticulocytose moyenne de 2,47 % (extrêmes 1,1 % - 18 %), avant tout traitement. Ils ne notent pas de correspondance entre le degré de l'anémie et le taux de la réticulocytose, mais par contre se demandent s'il n'y a pas relation entre la réticulocytose et la bilirubinémie (?).

Ils trouvent, en effet, sur 43 cas avec ictère — 30 cas de réticulocytose (67 %), sur 19 cas sans ictère — 9 cas de réticulocytose (47 %).

La différence n'est pas tellement nette, et le fait n'a pas été confirmé par les autres auteurs, il ne semble donc pas que cette opinion mérite d'être retenue pour le moment.

Dans une observation de Benhamou, Fourès et Mutin on trouve une réticulocytose de 1,7 %, Fiessinger, Boudin et Laur rapportent un cas avec 6 %.

En outre on trouve à des degrés divers de l'anicytose, de la poïkilocytose, de la polychromatophilie.

Ces anémies ont donc tous les caractères de la plasticité et appartiennent par conséquent au groupe des anémies plastiques, et même si l'hémogramme montre une anémie hypoplastique, elle ne l'est, comme le disent Fiessinger, Dupuy et Laur, qu'en apparence, car la réaction médullaire existe toujours, mais « reste au dessous de sa tâche compensatrice ».

Evolution et pronostic. — On peut assister à des rémissions spontanées. Ces rémissions seraient, d'après Wintrobe, plus fréquentes dans l'anémie hyperchrome (75 %), que dans les autres (25 %). Mais il faut surtout se rappeler que l'anémie n'évolue pas ici d'une façon indépendante, qu'elle se développe sur un terrain spécial, celui de la cirrhose, qu'elle n'est en somme qu'un des éléments du tableau morbide. Or, le cirrhotique est un être fragile, dont les échanges nutritifs sont sérieusement troublés et qui est exposé à un grand nombre de complications qui mettent ses jours en danger. Les hémorragies, les infections intercurrentes, la tuberculose, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance

hépatique aiguë, les crises du délirium tremens chez les éthyliques — voilà quelques-unes des menaces qui pèsent lourdement sur la vie des cirrhotiques.

Il n'y a donc pas un pronostic de l'anémie, il y a le pronostic de la maladie dont l'anémie n'est qu'une des expressions.

Il est évident que plus la maladie semble évoluée et sévère, moins on a de chances de voir s'améliorer ses symptômes et parmi eux l'anémie.

Après avoir exposé ces quelques notions théoriques ayant trait à la morphologie, à la classification et à la physiopathologie de ces anémies, il convient d'illustrer ces faits par quelques observations cliniques qui vont permettre de voir la maladie telle qu'elle se présente dans la pratique médicale.

Voici d'abord deux observations de mon Maître, le Professeur Loeper.

La première est celle d'une femme de 53 ans, qui a été envoyée par son médecin avec le diagnostic : cirrhose avec anémie et asthénie. Depuis quelques mois elle ressentait une fatigue croissante et deux semaines avant son entrée à l'hôpital quelques hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies) l'obligèrent à quitter son travail.

L'examen clinique montre une malade amaigrie, légèrement subictérique, dont la température oscille autour de 38,5. Au niveau de l'abdomen on note du météorisme, mais pas d'ascite ni de circulation collatérale, le foie est légèrement augmenté de volume, la rate percutable, mais non palpable. L'examen de l'appareil circulatoire permet de constater un pouls à 110, une T. A. de 11/6, l'auscultation est

normale. L'examen des réflexes montre que les réflexes tendineux sont diminués, les réflexes pupillaires normaux.

L'examen des urines montre la présence d'une petite quantité de sels biliaires, mais pas de pigments. L'urée sanguine est à 0.54.

L'examen hématologique montre une sévère anémie : g. r. 1.010.000; Hb — 50 % v. g. = 2,4 (!). Cette anémie est donc très nettement hyperchrome, G. B. = 5.800 et la formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaire.	56
Lympho et m. mono.	35
Gds. mono	4
Métamyélo.	3
Myélocyte	1
Cell. d'irritation	1

On note de l'anisocytose et de la poïkilocytose. Le myélogramme qui a été donné précédemment montre une réaction myélocytaire et érythroblastique légères.

Temps de saignement — 6'; T. de coagulation — 10'.
Signe du lacet positif. Résistance globulaire — normale.

La protéinémie est de 91,75 % et le rapport S/g est de 1,03.

Cette malade meurt 10 jours après son entrée par coma terminal accompagné de quelques hémorragies, sans que l'autopsie puisse être faite.

La seconde observation est celle d'une femme de 36 ans venant d'un service de chirurgie où elle a été hospitalisée pour un abcès anal qui a été incisé. Après l'incision la plaie

saigna longtemps et à son arrivée elle était fortement anémique.

Un an auparavant elle présentait déjà des hémorragies nasales et rectales qui ont même nécessité l'hospitalisation.

A l'examen on trouva une malade fébrile, à l'abdomen on constata une circulation collatérale avec très peu d'ascite, le foie était gros, dur, non douloureux, la rate non perceptible. L'examen cardiovasculaire montra un pouls à 108; une T. A. 10/5 et un souffle systolique de la base.

L'examen du sang montre : G. R., 1.208.00; Hb — 45 %; v. g. — 1,9; G. B. = 49.200.

On fait le même jour une transfusion de 300 cc., malgré cette transfusion et malgré l'arrêt des hémorragies, un examen fait 6 jours après donne les chiffres suivants :

G. R. = 1.080.000; Hb — 50 %; v. g. = 2,4; G. B. = 17.600.

On refait une transfusion de 300 cc. et on met la malade au foie de veau, malgré cela son état ne cesse d'empirer, le nombre des globules rouges va en diminuant et la malade meurt.

T. S. = 2'; T. C. = 6'; signe du lacet — négatif. Résistance globulaire normale; le myélogramme montre une légère réaction myélocytaire et érythroblastique.

L'autopsie montre un foie dur, granuleux, le tissu fibreux est très développé, il n'y a que quelques rares lobules dont les cellules sont pour la plupart en dégénérescence graisseuse; la rate contient de nombreux grains de pigment non colorable et montre une réaction de la pulpe.

On a procédé chez cette malade à un certain nombre de recherches chimiques, notamment à la recherche du fer

sanguin et hépatique. Les résultats de ces investigations et leur valeur vont être exposés au chapitre consacré à la pathogénie.

Voilà donc deux observations d'anémies graves survenant chez des cirrhotiques, dans le premier cas par suite d'hémorragies répétées, dans le second il y avait aussi un syndrome infectieux qui est venu s'y surajouter. Dans ce dernier cas l'anémie n'a pas été influencée ni par les transfusions ni par la cure hépatique.

L'anémie est rarement aussi grave; dans ces deux cas il s'agissait de sujets arrivés au stade ultime de leur maladie, et les examens sanguins ne précédèrent que de quelques jours l'issue fatale, ce qui explique probablement leur sévérité.

Voici une observation de Benhamou, Fourès et Mutin d'une anémie hypochrome et microcytique.

Homme de 52 ans, journalier, avec le diagnostic clinique de cirrhose de Laënnec. L'examen hématologique donne les résultats suivants :

G. r. — 2.710.000; Hb — 24 %; v. g. = 0,44, réticulocytes — 2 %.

Ce malade a été soumis à un traitement hépatique intensif (injections d'extraits) pendant trois mois, sans résultats appréciables. A ce moment il a quitté l'hôpital et est revenu après trois mois avec l'image sanguine que voici : g. r. — 3.250.000; Hb — 40 %; v. g. = 0,61; réticulocytes — 1,70 %. A ce moment il a été mis à un traitement très intensif par le fer, 12 gr de protoxalate par jour par paquets de 1 gr. Après un mois de traitement : g. r. — 3.710.000; Hb — 60 %; après deux mois : g. r. — 4.210.000 avec

80 % 'Hb et après trois mois — 5.040.000 g. r. et 100 % de Hb. Mais cette guérison n'était que temporaire et le malade ayant quitté l'hôpital et abandonné le traitement revient après six mois avec une anémie assez sévère — 2.070.000 de g. r. et 35 % 'Hb.

On pourrait multiplier les observations, on en trouve de différents types dans la littérature, à partir des cas très graves se terminant par la mort à brève échéance jusqu'aux cas relativement bénins, s'améliorant, au moins partiellement et temporairement, par suite d'un traitement approprié; mais ces diverses observations ont été déjà publiées dans les différents travaux dont on trouvera la liste à la fin de cette étude et il est superflu de les reproduire ici.

Les observations ci-dessus ont trait à deux types d'anémie : les deux premières sont des anémies hyperchromes, la dernière est celle d'une anémie hypochrome. Si ces observations ont été choisies ce n'est nullement pour les opposer nettement les unes aux autres. Cette question a été discutée précédemment et on a vu que les deux types sont susceptibles de se substituer au cours de l'évolution d'un même malade, mais malgré cela la différence des caractères hématologiques est assez nette et confère à ces types une autonomie réelle, même si elle n'est que temporaire, la thérapeutique mise en œuvre est d'ailleurs également différente dans chaque cas. Pour être complet il fallait donc représenter ces types comme ils se voient en pratique.

ETUDE EXPERIMENTALE

L'étude expérimentale a porté sur deux questions :

1° L'état du sang et des organes hématopoïétiques dans la cirrhose expérimentale des animaux, et 2° la valeur thérapeutique de l'extrait hépatique des cirrhotiques en comparaison avec des extraits hépatiques normaux et ceux des anémies pernicieuses, ou autrement dit la présence ou l'absence du principe hématopoïétique dans le foie de cirrhotiques.

Higgins et Stasney ont expérimenté sur les rats chez lesquels ils ont provoqué une cirrhose par inhalation quotidienne des vapeurs de tétrachlorure de carbone.

Les animaux ont été sacrifiés au bout de 4, 8 et 12 semaines de traitement, leur formule sanguine a été suivie régulièrement et voici leurs résultats.

	Hb en gr. o/o	Erytr. en millions ₄	Diamètre globul.	Réticulocytes
Normal	16,90	9,18	5,69 μ	1,2 %
Après 3 semaines . . .	15,75	7,52	—	3,28 %
Après 4-8 semaines . .	11,91	6,10	6,29 μ	9,75 %
Après 8-12 semaines ..	4,26	2,79	7,33 μ	8,16 %

L'autopsie confirmait la présence d'une cirrhose et l'examen sanguin montre une anémie macrocytique très sévère. Le degré de l'anémie était plus ou moins parallèle à celui de la cirrhose. Dans quelques cas il y avait des hémorragies gastro-intestinales, mais les auteurs ne croient pas que ces hémorragies étaient à la base de l'anémie.

On pouvait se demander si l'anémie n'était pas causée par l'intoxication des organes hématopoïétiques, mais la réticulocytose sanguine était augmentée et l'étude des organes hématopoïétiques montrait une hyperactivité.

Le foie montrait une dégénérescence graisseuse avec une hyperplasie du tissu conjonctif périportal et néoformation des canalicules biliaires.

La moëlle osseuse était en pleine activité, on trouvait une diminution des granulocytes et une augmentation parallèle des normoblastes.

Au niveau de la rate on constatait une prolifération diffuse des cellules réticulo-endothéliales, et il en était de même des ganglions lymphatiques.

Ils n'ont pas trouvé des mégaloblastes mais ont signalé l'existence des normoblastes atypiques qui, d'après eux, dériveraient peut-être directement des cellules réticulo-endothéliales.

Il ne s'agissait donc pas d'intoxication du système hémopoïétique et l'anémie était bien sous la dépendance des lésions hépatiques.

Il y a lieu de rappeler ici une observation de Dudley, bien que celle-ci ne soit pas du domaine de l'expérimentation. Cet auteur a eu l'occasion de voir 30 malades qui ont été intoxiqués dans des sous-marins par l'hydrogène arsé-

nié. Il a trouvé 12 cas d'anémie macrocytique et dans tous les cas de l'ictère: cet ictère ne peut pas être considéré comme étant de nature hémolytique, car il s'observait aussi en dehors de toute anémie; il s'agissait donc probablement d'ictère par hépatite.

On voit que la ressemblance entre les faits expérimentaux de Higgins et Stasney et les faits cliniques de Dudley est assez frappante; dans les deux cas il s'agissait de lésions hépatiques causées par l'inhalation des vapeurs toxiques et dans les deux cas ces lésions hépatiques s'accompagnaient d'anémie macrocytique.

Rappelons encore les recherches de Maximov sur les embryons de lapins. Cet auteur a constaté que les normoblastes apparaissent chez l'embryon du lapin vers le 12-13^e jour, tandis qu'avant cette date on ne trouve que des mégalo-blastes; or, le bourgeon hépatique apparaît vers le 10^e jour. Schwarz en se basant sur ces recherches a conclu que la normoblastose se trouve sous l'influence du foie et que chaque fois que celui-ci étant lésé ne remplit plus sa fonction normale il y a retour à l'état embryonnaire préhépatique et apparition d'une anémie macrocytique.

Cette conception de Schwarz ne cadre pas tout à fait avec la réalité. Nous avons insisté à plusieurs reprises sur l'absence de vrais mégalo-blastes au cours des cirrhoses; il n'y a donc pas, à vrai dire, de retour à l'état embryonnaire, mais il y a un trouble de l'hématopoïèse avec la formation des macrocytes que Naegeli considère comme des cellules jeunes n'ayant pas atteint la maturité faute d'un facteur quelconque qui est probablement élaboré ou emmagasiné par le foie.

Richter, Ivy et Kim ont, les premiers, démontré que l'extrait du foie de malades morts d'anémie pernicieuse (et non traités auparavant par la cure de Whipple) injecté à d'autres malades atteints d'anémie pernicieuse, était dépourvu de toute action thérapeutique, qu'il ne provoquait pas la crise réticulocytaire et que par conséquent il ne possédait pas le principe antianémique. Ces faits ont été confirmés par les recherches de Wilkinson et Klein, et leur valeur va être discutée plus longuement dans le chapitre de la pathogénie.

Goldhamer, Isaacs et Sturgis ont fait des expériences analogues avec le foie des cirrhotiques.

L'injection d'un extrait de foie d'un malade mort de cirrhose atrophique à un malade atteint d'anémie pernicieuse est restée sans effet, tandis que l'injection d'un extrait puisant a été suivie d'une crise réticulocytaire.

Cette expérience démontre donc que le foie du cirrhotique, tout comme celui du biermérien, est dépourvu du principe hématopoïétique qui se trouve dans le foie normal humain ou animal. Ce fait a une importance capitale pour l'étude du mécanisme pathogénique des anémies cirrhotiques.

Whipple et Robscheit-Robbins ont étudié l'action du foie humain sur la production d'hémoglobine chez le chien rendu expérimentalement anémique. Cette très intéressante étude leur a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

Le foie humain normal, quoique moins riche en fer que le foie du porc (12,3 mgr % de fer-tissu frais, contre 19 mgr % chez le porc) est plus actif, puisque pour former 1 gr d'hémoglobine le chien devait consommer 42 gr. de foie de porc et 26 gr. seulement de foie humain. Si nous prenons comme unité le potentiel du foie de porc, celui du

foie de l'homme normal est donc de 1,62. Ceci démontre qu'il n'y a pas de parallélisme entre les facteurs produisant l'hémoglobine et la quantité de fer organique contenue dans le foie.

Ces auteurs ont expérimenté aussi avec le foie des individus malades et ont constaté que le foie des cirrhotiques au début, sans insuffisance hépatique grave, s'il était un peu appauvri en fer (9,3 mgr % du tissu frais) avait presque la même action sur la production de l'hémoglobine que le foie normal (1,64), mais que, par contre, le foie des cirrhotiques avec insuffisance hépatique fonctionnelle avait un potentiel hémoglobino-formateur très réduit puisqu'il n'était que de 0,48, les cas de cirrhoses avec anémie donnaient des chiffres encore plus bas.

RÉSUMONS BRIÈVEMENT TOUS CES FAITS EXPÉRIMENTAUX

Il a été démontré que : a) la cirrhose expérimentale s'accompagne d'une anémie macrocytique, plastique et qui dépend de la lésion hépatique; b) le foie du cirrhotique, tout comme celui du sujet atteint d'anémie pernicieuse, est dépourvu du principe antianémique et son extrait injecté à un sujet atteint d'anémie pernicieuse ne provoque pas de crise réticulocytaire et n'a aucun effet thérapeutique; c) le foie du cirrhotique et surtout celui dont la maladie s'accompagne d'une anémie administré à un chien rendu expérimentalement anémique a un pouvoir hémoglobino-formateur très réduit (0,48 contre 1,62 normalement) ; ce fait est non seulement la conséquence de son appauvrissement en fer, mais encore de la carence d'autres facteurs nécessaires à la formation d'hémoglobine.

En somme ce foie malade ne possède pas le principe

nécessaire à la formation et à la maturation des globules rouges ni celui nécessaire à la production de l'hémoglobine.

Ces deux faits expérimentaux, dont l'importance est évidente, vont nous permettre de mieux comprendre le mécanisme intime de ces anémies dont nous allons maintenant aborder l'étude.

Avant de clore ce chapitre insistons toutefois encore sur la différence qui existe même expérimentalement entre l'anémie des cirrhotiques et l'anémie pernicieuse.

Quelques auteurs ont eu tendance à assimiler ces deux formes et il n'est donc pas superflu d'appeler l'attention, à chaque occasion, sur les caractères qui les séparent.

Si dans les deux cas on a constaté expérimentalement la carence du principe antianémique dans le foie, il n'en est pas de même des facteurs producteurs d'hémoglobine. Ces facteurs manquent dans le foie du cirrhotique, mais se trouvent, au contraire, en grande quantité dans celui de l'anémie pernicieuse.

Whipple et Robscheit-Robbins en étudiant le foie de l'anémie pernicieuse trouvent en effet que sa richesse en fer est augmentée (51,3 mgr % de tissu frais, contre 12,3 mgr % normalement) et que son potentiel de facteurs producteurs d'hémoglobine est de 2,18 (contre 1,62 de foie normal et 0,48 du cirrhotique).

Il possède donc « des pierres de construction susceptibles d'être utilisées par l'organisme normal pour la formation du sang, mais inutilisables par le sujet atteint d'anémie pernicieuse » (Whipple et Robscheit-Robbins).

Le cirrhotique lui ne possède ni les pierres de constructions ni la faculté de construire.

PATHOGENIE

La question de la pathogénie a particulièrement intéressé les auteurs qui se sont occupés de ce problème. Ce fait se comprend aisément en considérant les belles recherches de Whipple et de son école sur le traitement de l'anémie pernicieuse. On sait que la cure de Whipple consiste dans l'administration du foie de veau (en nature ou en injection d'extrait) à ces malades, ce fait prouvant le rôle considérable que joue le foie dans l'hématopoïèse. Il était donc tout naturel que les auteurs s'efforcent, en suivant un chemin inverse, de préciser les altérations sanguines conditionnées par les lésions hépatiques.

Le problème était donc posé de cette façon : l'anémie pernicieuse étant améliorée par les extraits hépatiques, les altérations hépatiques ne s'accompagneraient-elles pas à leur tour d'anémie pernicieuse, et ne seraient-elles pas justement la cause de cette anémie ? On a cru trouver dans ces études la clé du problème.

Ces espoirs ont été déçus. Les altérations hépatiques ne s'accompagnent pas d'anémie pernicieuse vraie, d'autre part les recherches ultérieures et notamment celles de Castle ont dégagé le rôle de l'estomac et de certains facteurs ali-

mentaires dans la genèse de l'anémie pernicieuse. Mais si ces études n'ont pas apporté la solution du problème de l'anémie pernicieuse, elles n'en ont pas moins éclairci certaines questions très intéressantes de l'hématologie.

Nous allons exposer successivement les diverses explications qui ont été invoquées.

Disons d'abord quelques mots d'une forme rare de ces anémies : les anémies hémolytiques. Il n'en existe que quelques observations dans la littérature mondiale. Eppinger en rapporte quatre, dont une personnelle; Castaigne en a rapporté trois; Fiessinger et Robin une. On trouve dans toutes ces observations une cirrhose du foie, une splénomégalie, de l'ictère avec absence des pigments biliaires dans les urines, une diminution de la résistance globulaire. Il s'agit d'anémies terminales (Benhamou), rares et ce n'est certainement pas ce mécanisme qui déclenche les anémies habituelles des cirrhotiques.

Meulengracht a voulu expliquer la macrocytose par le changement de la pression osmotique du sang de l'ictérique. Cette opinion a contre elle des arguments assez probants et semble devoir être abandonnée à l'heure actuelle.

On a remarqué d'abord qu'il n'y avait pas de parallélisme entre la macrocytose et la bilirubinémie, qu'on la trouvait notamment en dehors de l'ictère et que l'amélioration ou la disparition de celui-ci n'influait en rien la macrocytose, inversement, par suite d'un traitement hépatique par exemple, la macrocytose peut disparaître, tandis que l'ictère persiste. D'autre part, cette modification physique est incapable d'expliquer l'augmentation de la valeur globulaire. Les études de la moëlle osseuse ont démontré que la

macrocytose n'est pas seulement périphérique, mais aussi centrale, enfin et surtout même si cette conception expliquait la macrocytose, elle serait incapable d'expliquer l'anémie — cette opinion n'est donc pas à retenir.

On sait que les cirrhotiques sont fréquemment sujets à des hémorragies (épistaxis, gingivorragies, hématomèses, etc.), il était donc naturel de penser que ces hémorragies étaient la cause de l'anémie que ceux-ci présentaient.

Voyons d'abord les statistiques : Wright, dans une statistique portant sur 32 cas, trouve seulement dans 7 cas (soit 13,7 %), des antécédents hémorragiques; Felsing et Klima apportent une statistique de 48 cas sans aucun antécédent hémorragique; bien plus, la recherche des hémorragies occultes pratiquée dans tous ces cas a été négative; King, dans une statistique portant sur 81 cas de cirrhose de Laennec, note 57 cas sans antécédents hémorragiques avec une anémie de 3.800.000 g. r. en moyenne. Ces exemples montrent que l'anémie peut exister en dehors de toute hémorragie, d'ailleurs même dans les cas qui s'accompagnent des pertes sanguines, celles-ci ne peuvent pas expliquer à elles seules l'anémie, car un sujet normale répare assez rapidement la perte des globules rouges; or le cirrhotique, comme le remarque justement Fiessinger, n'arrive jamais à compenser cette perte entièrement. En somme les hémorragies ne nous donnent pas la clé du problème.

Fiessinger a invoqué un autre mécanisme : les ponctions répétées. Il s'est basé sur les expériences de plasmaphérèse qu'il a fait avec Mlle Gothié. A des chiens adultes pesant 20 kg à peu près on retirait tous les jours par ponction cardiaque 200-300 cc. de sang, après centrifugation on réinjectait

les globules rouges lavés dans une même quantité de sérum chloruré sodique. Au bout d'une semaine le nombre de g. r. de ces chiens, qui, avant le début des expériences, était de 5,5 — 6 millions, tombait à 3,5 millions; à l'autopsie la moëlle était en pleine reviviscence, le foie montrait des lésions d'hépatite dégénérative. C'est ce que ces auteurs ont appelé : anémie plasmatique.

En dehors de ces faits expérimentaux Fiessinger cite quelques observations cliniques. Une observation de Garin, Bernay et Vincent, et une autre personnelle. La première est celle d'un malade chez qui on a pratiqué 22 ponctions en l'espace de dix ans, et on a retiré 150 l' de liquide — à la longue il est devenu anémique — cette anémie macrocytique s'est accompagnée de poikilocytose et d'anachlorhydrie absolue. La seconde est analogue : pendant un an on retire à un malade 308 l' de liquide, une anémie s'installe (2,5 — 3 mill. de g. r.; 40 % d'Hb). Fiessinger conclut à une relation de cause à effet entre ces ponctions répétées et abondantes et l'apparition de l'anémie.

Saragea et Mme Seicaresco ont étudié dans 15 cas l'influence de la paracentèse sur le nombre de globules rouges. Ils déterminaient le nombre des hématies et l'indice réfractométrique du sérum avant la paracentèse, immédiatement après, 6 heures après et enfin 24 heures après la paracentèse. Dans 14 cas sur 15 ils trouvent une diminution importante des globules rouges concordant avec une diminution de l'indice réfractométrique du sérum. Cette diminution atteint le maximum (un million de différence en moyenne) 2-3 heures après la ponction, 6 heures après le chiffre commence à s'élever légèrement. Ils expliquent ce fait par la dilution

plasmatique due à la résorption des œdèmes périphériques après la paracentèse.

Ces faits pourtant sont loin d'être constants. Mon Maître, le Professeur Loeper, rapporte une observation d'un malade qui, malgré des ponctions répétées au cours desquelles on a retiré pendant une année 400 l' n'a pas présenté d'anémie, d'ailleurs Fiessinger lui même constate que ce mécanisme n'est pas toujours en cause. On trouve en effet l'anémie en dehors de l'ascite et des ponctions abondantes, et si même ce mécanisme peut être incriminé dans un certain nombre de cas, il n'est pas valable pour tous.

Certains auteurs ont voulu incriminer des lésions gastriques créées par la congestion, conséquence de la stase au niveau de la veine porte, ou par un mécanisme réflexe. Les recherches de Castle ont démontré qu'au niveau de l'estomac est sécrétée une substance, dont la nature exacte est encore inconnue, mais qui n'est ni la pepsine, ni l'acide chlorhydrique, ni le ferment lab, laquelle substance joue un grand rôle dans l'hématopoïèse. On s'est demandé si cette substance ne faisait pas défaut chez les cirrhotiques. Or, Wintrobe et Beeble ont démontré chez un de leurs malades l'existence de ce principe de Castle, en outre il n'y a pas de rapport entre l'anémie et la présence d'acide chlorhydrique dans l'estomac, et si on a trouvé dans quelques une achlorhydrie complète comme dans l'anémie pernicieuse, l'acidité gastrique dans d'autres cas est normale ou subnormale.

En somme aucun des mécanismes invoqués n'est satisfaisant, ni capable d'expliquer l'anémie si fréquente des cirrhotiques.

On est donc obligé à se demander si, comme le pensait

Perrin, la lésion du parenchyme hépatique n'est pas capable à elle seule d'expliquer ce syndrome.

Résumons d'abord brièvement les idées actuelles à ce sujet telles qu'elles se dégagent des travaux de Whipple et de Castle.

Une substance excrétée par l'estomac (hémopoïétine de Wilkinson et Klein, facteur intrinsèque de Castle), agissant sur une substance alimentaire de constitution inconnue (facteur extrinsèque de Castle) donnerait le principe actif de la régénération sanguine (facteur effectif de Castle) qui est emmagasiné dans le foie. (Richter, Ivy et Kim.)

Ce n'est qu'un schéma, et il existe encore de nombreux inconnus à ce sujet. A un certain moment Castle et ses collaborateurs ont cru pouvoir identifier le facteur intrinsèque à la vitamine B¹, ces recherches n'ont pas été confirmées par la suite; d'ailleurs Moris, Schiff et leurs collaborateurs ont nié la spécificité du facteur extrinsèque et ont prétendu que l'estomac sécréterait une substance (addisine) qui serait le facteur effectif de l'hématopoïèse. Quelque soit d'ailleurs le mécanisme exact, et non encore élucidé de l'élaboration de ces substances, tout le monde est d'accord sur le rôle joué par l'estomac et le foie dans leur sécrétion et leur emmagasinement.

Or, nous avons vu dans le chapitre traitant de l'aspect expérimental de la question que le foie du cirrhotique n'emmagasine pas cette substance hématopoïétique. Voilà donc un premier fait acquis : le parenchyme hépatique lésé est incapable de remplir son rôle normal de réservoir de cette substance précieuse, indispensable à l'hématopoïèse normale. Mais ce n'est pas tout, pour pouvoir former des globules

rouges il ne suffit pas de ce principe hématopoïétique, il faut que l'organisme possède ce que Whipple a appelé « des pierres de construction », c'est-à-dire des substances capables de former de l'hémoglobine. Parmi ces substances l'une des plus importantes est le fer. Voyons le métabolisme martial du cirhotique. Le foie normal contient, d'après Whipple, 123 mgr de fer par kg de tissu frais, le Professeur Loeper donne comme chiffre normal 230 mgr p. mille, malgré cette différence les deux auteurs sont d'accord pour constater l'appauvrissement en fer du foie cirrhotique. Le Professeur Loeper, dans une des observations qui ont été rapportées plus haut, a trouvé 60 mgr p. 1.000; Whipple a trouvé 90 p. 1.000 — chiffres nettement pathologiques. Cet appauvrissement en fer se manifeste aussi dans le sang. Le sang normal contient 0,50 - 0,60 gr. fer par litre, dans une anémie cirrhotique le Professeur Loeper trouve 0,32 gr. p. 1.000 et dans un autre cas 0,28 p. 1.000; cet appauvrissement en fer va de pair avec une diminution de l'hémoglobine. Il y a encore un point sur lequel MM. Loeper et Vignalou ont insisté dans un article récent : c'est la présence dans le sang du cirrhotique de fer inutilisé.

En comparant les chiffres d'hémoglobine trouvés par la méthode colorimétrique à ceux donnés par la méthode pondérale, ils trouvent les résultats suivants :

	Hémoglobine colorimètre	Hémoglobine pesée
Sujet normal	1	1,15
Anémie cirrhotique	0,40	0,84

Malgré les imprécisions de la méthode colorimétrique, cette différence leur semble trop importante pour être attribuée à la méthode, et ils en concluent à l'existence dans le sang du cirrhotique, de ce qu'ils appellent d'une façon imagée, du « fer égaré », c'est-à-dire « du fer qui n'est pas hémoglobinique, qui est donc un fer albumineux, qui est méconnaissable certes, mais inutilisé et sans doute inutilisable ».

En somme appauvrissement en fer aussi bien du foie que du sang et en outre présence dans le sang du cirrhotique du fer inutilisable pour la formation de l'hémoglobine. Whipple a démontré expérimentalement que le tissu hépatique desséché, quoique possédant tout son fer, a perdu 50 % de son activité hémoglobino-formatrice et qu'il n'y avait pas de parallélisme entre la richesse en fer et le potentiel hémoglobino-formateur du tissu. D'autres facteurs entrent donc en jeu. Quels sont-ils ? Certaines substances minérales, comme le cuivre par exemple, mais aussi probablement des complexes protidiques, des acides aminés (histidine ? tryptophane ?). Le métabolisme de ces substances n'est pas encore étudié dans les cirrhoses, leur rôle n'est pas clairement défini, mais comme nous l'avons rappelé précédemment, les recherches expérimentales de Whipple et Robscheit-Robbins ont démontré que le potentiel hémoglobino-formateur du foie cirrhotique était considérablement diminué. Voilà le second point acquis.

Avant de clore ce chapitre, il faut dire encore quelques mots au sujet de ces substances très à la mode à l'heure actuelle, à savoir les vitamines. On a fait des progrès considérables dans ce domaine depuis quelques années. Ces subs-

tances, dont la nature était si mystérieuse, sont mieux connues maintenant, on connaît la constitution chimique d'un certain nombre d'entre elles, on a même appris à doser au moins l'une de ces vitamines dans l'urine et dans le sang et on a de cette façon un test objectif de sa carence, mais malgré tous ces progrès, il reste encore beaucoup à faire et chaque année nous apporte des nouvelles découvertes. Assez récemment Szent-Györgyi a découvert la vitamine K, qui joue un rôle dans la coagulation du sang. Quelle est l'influence des vitamines sur l'hématopoïèse ? La littérature est très pauvre à ce sujet. Signalons toutefois les recherches de Koessler, Maurer et leurs collaborateurs qui, en expérimentant sur les rats blancs carencés en vitamine A, ont vu au début une légère augmentation du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine suivie d'une diminution, puis encore une fois d'une légère augmentation, sans toutefois atteindre le taux initial. Quelques auteurs anglo-saxons ont essayé dans le traitement des anémies macrocytiques des extraits de levure autolysée contenant la vitamine B¹. Ces extraits, connus sous le nom de Vegex ou de Marmite, leur ont donné dans quelques cas des résultats intéressants. Ces recherches sont isolées et on ne peut pas conclure à l'heure actuelle, mais il est permis de supposer que les vitamines (connues et inconnues) jouent un rôle dans l'hématopoïèse, et que les recherches ultérieures en apporteront la preuve. Quel est le rôle du foie dans le métabolisme des vitamines, est-ce un rôle régulateur (glande vitamino-régulatrice) ou un rôle de réserve ? Quelles sont les modifications du métabolisme vitaminique dans les atteintes hépatiques ? Voilà autant de questions sur lesquelles on n'est pas capable de

répondre à l'heure actuelle de façon précise. MM. Leoper et Cotter ont constaté expérimentalement que la vitamine C était diminuée dans le foie malade. D'autres recherches sont nécessaires pour préciser ces points.

En résumant ce chapitre de pathogénie nous pouvons conclure que ni les hémorragies ni les ponctions répétées, ni les troubles gastriques, ne sont capables d'expliquer à elles seules les anémies des cirrhotiques, et qu'elles nous apparaissent donc comme une des conséquences de l'insuffisance hépatique déterminée par la lésion des cellules nobles. Que cette insuffisance hépatique porte sur plusieurs fonctions : défaut d'emmagasinement du principe hématopoïétique, appauvrissement en fer et autres substances hémoglobino-formatrices (histidine ? tryptophane ? autres complexes protidiques ?). Qu'il s'y ajoute probablement une carence en vitamines (A ? B ? C ? ou d'autres encore inconnues à l'heure actuelle ?).

. Voilà la conception à laquelle se rallie à l'heure actuelle la grande majorité des auteurs qui se sont occupés de la question.

TRAITEMENT

La thérapeutique du syndrome anémique va être dictée par les considérations pathogéniques et physiopathologiques qui ont été énoncées dans les chapitres précédents.

Dans les anémies macrocytiques et hyperchromes on administrera des extraits hépatiques suivant la technique utilisée dans l'anémie pernicieuse. Les résultats de cette thérapeutique sont pourtant beaucoup moins favorables que dans l'anémie pernicieuse. Wintrobe et Schumacher sur quatre cas traités par l'hépatothérapie ont constaté dans un cas seulement la crise réticulocytaire. Rosenberg et Walters concluent que les résultats sont en général décourageants, ils expliquent ce fait par la lésion hépatique à cause de laquelle le foie serait incapable de métaboliser le principe hématopoïétique contenu dans les extraits. Les résultats seront d'autant meilleurs que la maladie est moins grave, c'est donc dans les cirrhoses au début qu'on aura le plus de succès. Pour juger de l'effet du traitement on se rappellera que des rémissions spontanées sont possibles et que d'après certains auteurs elles sont même plus fréquentes dans cette forme que dans les autres. Dans les cas très sévères on commencera par quelques transfusions sanguines.

Dans les anémies hypochromes on s'adressera surtout au fer. Deux méthodes sont en présence. Les uns : Benhamou et ses collaborateurs préconisent de très fortes doses 12 gr de protoxalate de fer par jour, d'autres, comme M. Loeper, sont partisans de petites doses de fer données par voie sous-cutanée, certains auteurs préconisent la voie intra-veineuse.

Il n'est pas démontré que les doses énormes de 12 gr soient nécessaires ou mêmes utiles. Les recherches expérimentales de Whipple ont démontré que l'utilisation est d'autant meilleure que la dose administrée est plus petite (35 % sont utilisés dans le cas de petites doses, et 5 % seulement avec les grandes doses). On peut donc supposer qu'avec des doses de 12 gr. les pertes doivent être très grandes et la quantité réellement utilisée n'est qu'une petite partie de la dose administrée. En outre, M. Loeper se demande s'il n'y a pas d'inconvénients d'administrer des doses aussi considérables. On se tiendra donc généralement aux petites doses administrées autant que possible par voie parentérale.

Dans cette forme on n'attendra pas non plus des succès considérables, et si même on obtient des résultats avec ce traitement, la rechute suivra immédiatement la cessation du traitement. La cause est la même : le foie malade et épuisé fonctionnellement n'absorbe pas ou n'absorbe que difficilement le fer et ne peut pas l'emmagasiner comme l'eût fait le foie normal.

CONCLUSIONS

1° L'anémie est assez fréquente au cours des cirrhoses, elle l'est d'autant plus que la maladie elle-même est plus ancienne. Il s'agit en général d'anémies moyennes, le chiffre des globules oscillant entre 2-3,5 millions, on voit plus rarement des cas sévères dans lesquels le nombre des globules descend à 1 million et même au dessous.

2° Du point de vue morphologique on peut classer ces anémies en : a) macrocytiques et hyperchromes, et b) microcytiques et hyperchromes. Ces deux groupes ne sont pas nettement tranchés, le même malade pouvant montrer au cours de son évolution une anémie hypochrome qui devient par la suite hyperchrome ou inversement. L'anémie hyperchrome, si elle se rapproche par certains caractères de l'anémie de Biermer, en diffère par d'autres et on ne peut pas les identifier. La moelle osseuse montre en général une réaction erythroblastique légère, il s'agit donc d'anémie plastique, mais la réaction médullaire peut être « au dessous de sa tâche compensatrice » et dans ce cas il s'agit d'anémie hypoplastique, presque jamais aplastique.

3° Les études expérimentales ont démontré que la cirrhose animale provoquée s'accompagne elle aussi d'anémie

hyperchrome, qui n'est pas due à la lésion directe du système hématopoïétique et qui doit par conséquent être mise sur le compte de la lésion hépatique. En outre, on a montré que le foie cirrhotique ne possédait pas le principe antianémique qui se trouve dans le foie normal et qu'il était pauvre en fer et en matières héboglobino-formatrices.

4° En se basant sur les études expérimentales et cliniques il faut conclure que l'anémie est le résultat de l'insuffisance hépatique portant sur de nombreuses fonctions : carence en principe hématopoïétique, carence en matières hémoglobino-productrices (fer, acides aminés) il s'y ajoute probablement aussi une carence en vitamines (A ? B ? C ?).

5° Le traitement consistera dans l'administration du foie de veau dans les formes hyperchromes et du fer dans les formes hypochromes. Les résultats sont en général peu favorables et temporaires.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de la thèse,*
M. LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Archi-Études actuelles sur l'anémie et leurs applications au diagnostic des maladies du foie, *Paris Médical*, 1936.
- BABONNEIX et TIXIER. — Sur un cas de cirrhose compliquée d'anémie pernicieuse, *Gaz. de Nantes*, 1913/31.
- BENHAMOU. — Les anémies des cirrhotiques. *Le Foie*, 1937.
- BENHAMOU, FOURÈS et MUTIN. — Cirrhose du foie avec anémie hypochrome, *Le Sang*, 1937/11.
- BENHAMOU et NOUCHI. — Les aspects du sang dans les cirrhoses, *Presse Méd.*, 1937.
- BLEICHROEDER. — Ueber Lebercirrhose und Blutkrankheiten. *Virchows Arch. f. Path. An.* 1904/177.
- BOROS. — Ueber Grösse, Volumen und Form der Erythrozyten und deren Zusammenhang. *Wien. Arch. Inn. Med.*, 1927/14.
- CAROLI et LAVERGNE. — Anémie hypochrome au cours d'une cirrhose, *Le Sang*, 1937/11.
- CASTLE, TOWNSEND et HEATH. — Observations on the étiologie relations of Achyl. gastrica to pernicious, *Am. J. Med. Sc.*, 1930/180.

- CASTLE, HEATH, STRAUSS. — Observations on the etiologic relations of Achyl. gastrica to pernicious anemia. *Am. J. Med. Sc.*, 1931/182.
- Du BOIS. — Trois cas d'anémie hyper. graves non Biermer. chez l'adulte, *Le Sang*, 1934/8.
- DUCAMP, MANS et ROUX. — Contrib. à l'étude du sang dans les cirrhoses de Laënnec. *Gaz. des Hôp.*, 1924.
- EPPINGER. — Die Leberkrankheiten. Julius Springer, 1937.
- FELINGER et KLIMA. — Lebercirrhose und Anämien. *Ztschr. f. klin. Med.*, 1934/126.
- Untersuchungen über An. bei Lebercirrh. *Wien. Kl. Wochen.*, 1933/oct.
- FIESSINGER. — L'anémie des cirrhoses. *Le Sud méd. et chirurg.*, 1937/janvier.
- FIESSINGER, BOUDIN et LAUR. — Les an. hypopl. au cours des cirrhoses. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936.
- FIESSINGER, DUPUY et LAUR. — Les myélogrammes des cirrhoses. *Le Sang*, 1937/11.
- GAMNA. — Ueber Veränderungen der roten Blutkörper. bei Leberkrankh. *Klin. Woch.*, 1933/mars.
- GOLDHAMER. — Liver extract therapy in cirrhosis of the liver. *Arch. of Inter. Med.*, 1934/53.
- GOLDHAMER, ISAACS, STURGIS. — The role of the liver in hematopoiesis. *The Am. J. of Med. Sc.*, 1934/188.
- HIGGINS, STASNEY. — The peripheral blood in exper. cirr. of the liver. *Fol. Haem.*, 1936/54.

- The blood forming organs in exper. cirr. of the liver.
Fol. Haem., 1936/55.
- JORDAN, MC. VICAR. — An. in jaundice. *Am. J. Med. Sc.*,
1930/179.
- KING. — The blood picture in postal cirr. of the liver. *New Eng
Jour. of Med.*, 1929/200.
- KOESSLER, MAURER, LOUCHLIN. — The relation of an. primary
and second to vit. *A. J. Am. Med. Ass.*, 1926/87.
- LEREBOULLET. — Les cirrhoses biliaires. *Thèse de Paris*, 1902.
- LOEPER et VIGNALOU. — L'anémie des cirrhotiques. *Paris Médical*,
1938/octobre.
- MALAMOS. — Das rote Blutbild bei Leberkrank. *Dtsch. Arch. für
Klin. Med.*, 1931/177.
- MALLARMÉ. — Myélogramme normal et pathologique. *Thèse de
Paris*, 1937.
- MASSINA. — Das Blutbild bei Lebercirrh. *Fol. Haematol.*, 1932/46.
- MILIAN. — Le sang dans les cirrhoses biliaires. *Soc. anat. de
Paris*, 1903.
- MORRISS, SCHIFF et coll. — Ueber die hematop. Wirkung konzén.
Magensaftes. *Münch. Med. Woch.*, 1932.
- NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931, 5^e édition.
- PERRIN. — L'an. des cirrhotiques. *C. R. Soc. Biologie*, 1904.
- RUCHTER, IVY, KIM. .. Action of human pern. an. liver extract.
Proceed. Soc. Exper. Biol. Med., 1932/29.
- ROSENBERG, WALTERS. — Macrocytic an. in liver disease. *Am. J.
Med. Sc.*, 1936/192.

- ROSSIER. — Etude de la moelle osseuse dans les cirrhoses. *Thèse de Genève*, 1932.
- SABAGEA, SEICARESCO. — Contrib. étude morph. sang cirr. ascitogènes. *Soc. Med. Hôp. Bucarest*, 1926.
- SCHULTEN. — Der Einfluss von Lebererkr. auf das rote Blutbild. *Ztbl. für Inn. Med.*, 1933/54.
- Das Blutbild perniz. An. in Leberremission. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1931/172.
- SCHULTEN, MALAMOS. — Ueber Veränderungen d. roten Blutkörper. bei Leberkr. *Klin. Woch.*, 1932.
- SCHWARZ. — Megaloblastische Blutbild. und Leber. *Wien, Klin. Woch.*, 1928.
- STRAUSS, CASTLE. — The nature of the extrin. fac. intern. an. *New Engl. Jour. of Med.*, 1932/207.
- TALLEY. — The An. of hepatic cirr. simu. perniz. type. *J. Am. Med. Ass.*, 1908/51.
- VAN DUYN. — Macrocytic An. in diseases of the liver. *Arch. Int. Med.*, 1933/52.
- WHIPPLE, ROBSCHUIT-ROBBINS, WALDEN. — Blood regener. in severe an. *Am. J. Med. Sc.*, 1930/179.
- WHIPPLE, ROBSCHUIT-ROBBINS. — Iron and its utilisation in exper. an. *Am. J. Med. Sc.*, 1936/191.
- WHIPPLE, HAHN. — Iron Metabolism. *Am. J. Med. Sc.*, 1936/191.
- WHIPPLE, ROBSCHUIT-ROBBINS. — Hemogl. production factors in human liver. *The J. of exper. Med.*, 1933/57.
- WILKINSON, KLEIN. — The hematop. activity of the normal and

abnormal human liver. *The Quarterly J. of Med.*,
1934/27.

WINTROBE. — Relation of dis. of the liver to an. *Arch. Int. Med.*,
1936/57.

WINTROBE, SCHUMACHER. — The occur. of macrocytic an. in assoc.
disorder of the liver. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1933/52.

WRIGHT. — Macrocytic an and hepatic cirr. *Am J. Med. Sc.*,
1935/189.

